

論文内容要旨

Inhibition of hepatocyte growth factor/c-Met signaling abrogates joint destruction by suppressing monocyte migration in rheumatoid arthritis.

(Hepatocyte growth factor/c-MET シグナル阻害は単球遊走を介した関節リウマチの骨破壊を抑制する)

Rheumatology. Vol.59 No.8 2020 年 掲載予定

病理系薬理学 (医科薬理学分野) 細沼雅弘

Hepatocyte growth factor (HGF)は、その受容体である c-MET を介して様々な生物学的活性を引き起こす。HGF/c-MET シグナルは腫瘍細胞の増殖、遊走、血管新生に関与し、抗腫瘍薬のターゲットとして注目されている。本研究では関節リウマチ(RA)患者の滑膜における HGF の発現と機能、また c-MET 阻害剤の治療効果を関節炎モデルマウスで検討した。

RA 患者と変形性関節症(OA)患者の血清・関節液中の HGF を ELISA 法で測定した。OA 患者と比べ RA 患者の血清・関節液中 HGF は有意に高値であり、RA 患者の血清 HGF は薬物治療開始 6 ヶ月後に低下した。RA・OA 患者の滑膜組織の免疫染色を行うと RA 患者の滑膜組織で HGF/c-Met が高発現していた。次に RA 患者由来の滑膜線維芽細胞(RA-FLS)を TNF- α で刺激し、HGF/c-Met の発現を qPCR 法、免疫染色法、培養上清を ELISA 法で測定した。RA-FLS を TNF- α で刺激すると濃度依存的に HGF、c-MET の発現が遺伝子・タンパクレベルで共に亢進した。そして c-Met 阻害剤 SU11274 により c-MET シグナルを阻害すると RA-FLS からのケモカイン CX3CL1、CXCL16、MIP1a の産生が抑制された。さらに炎症下での FLS 増殖に HGF/c-Met シグナルが関与するか調べるため、TNF 刺激下で SU11274 により HGF/c-Met シグナルを阻害し RA-FLS の増殖能を proliferation assay で評価した。Recombinant HGF (rhHGF)刺激では細胞増殖の亢進を認めなかったが、TNF 刺激で亢進した HGF/c-Met シグナルを SU11274 で阻害すると細胞増殖が抑制された。RA 患者の関節液中の HGF が、単球の細胞遊走能に寄与するかを調べるため、HGFを免疫沈降法で取り除いた関節液を用いて、a human acute monocytic leukaemia cell line (THP-1)の chemotaxis assay を行なった。THP-1 の細胞遊走は rhHGF 5 ng/ml の刺激により 64%亢進し、HGF を免疫沈降法で取り除いた関節液では THP-1 の細胞遊走が平均 34%抑制された。最後に関節炎を誘導した SKG マウスに c-MET 阻害剤 savolitinib を 4 週間投与し関節破壊を評価した。Savolitinib 投与群において、 μ CT による骨解析では骨破壊の抑制が、組織学的解析では破骨細胞数の減少を認めた。以上より HGF は RA 滑膜で炎症により産生され、自身のケモカイン作用と滑膜のケモカイン産生の亢進を介した作用により、炎症部位への単球遊走を活性化し、炎症性骨破壊を促進する。c-MET シグナルの阻害は RA の関節破壊の新たな治療戦略になることが期待される。